

Gestion du risque hémorragique du patient sous anticoagulants oraux directs

CEEA - Lacanau 2019

Dr Stéphanie Roulet

Service Anesthésie Réanimation Pellegrin

CHU Bordeaux



Liens d'intérêt

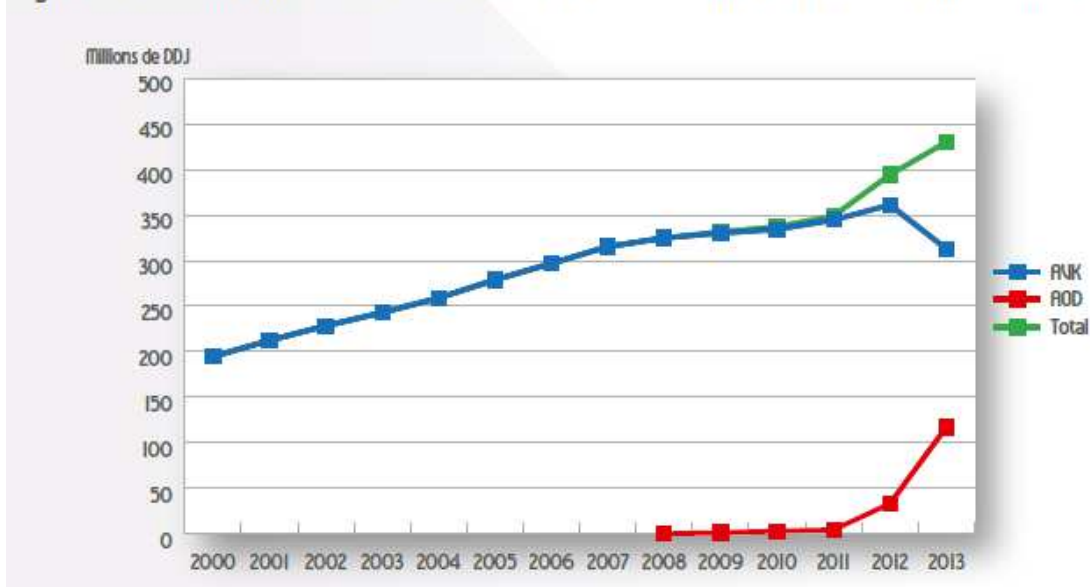
- Bayer HealthCare
- LFB
- MSD
- Sanofi Aventis

Introduction



2013: 31,2 millions de patient sous anticoagulants en France (ansm)

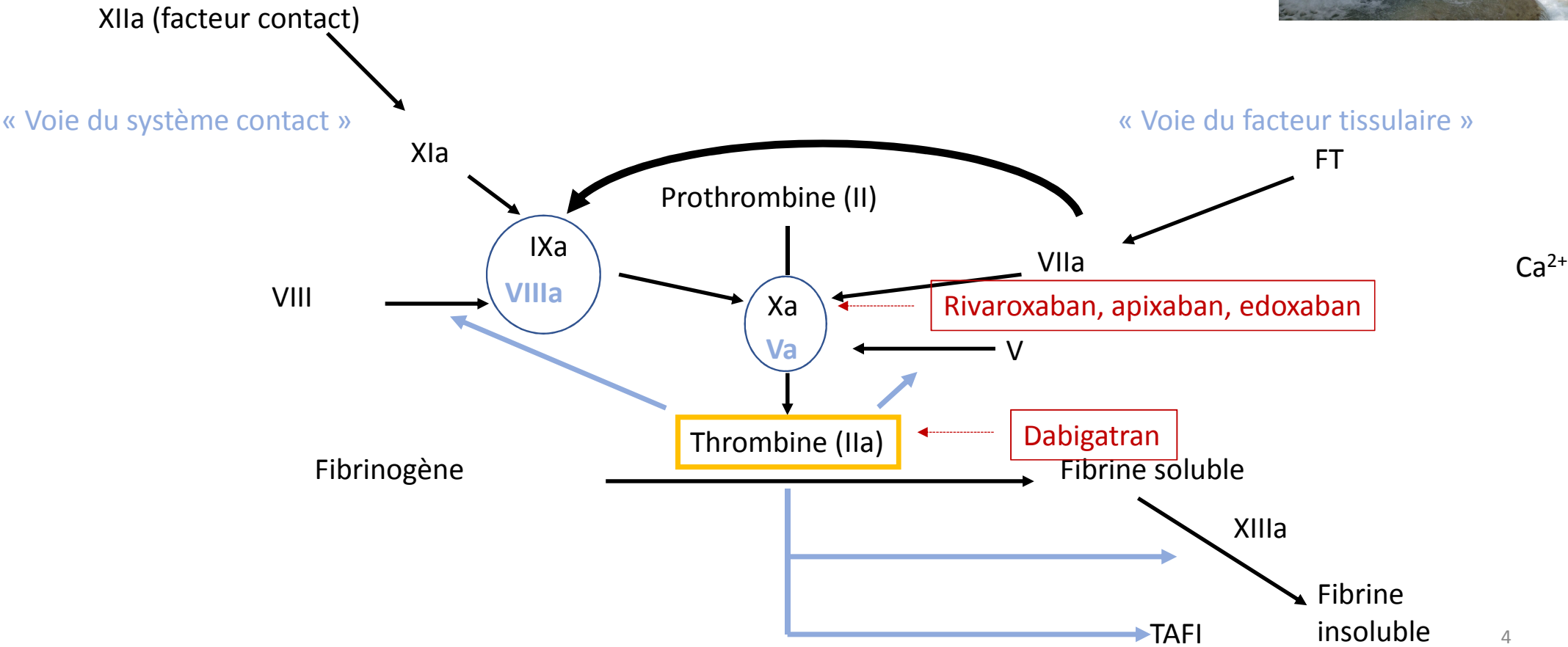
Figure 1 : évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM



25% bénéficient d'une chirurgie programmée dans les 2 ans qui suivent l'introduction du traitement anticoagulant

Healey *Circulation* 2012

La cascade de la coagulation

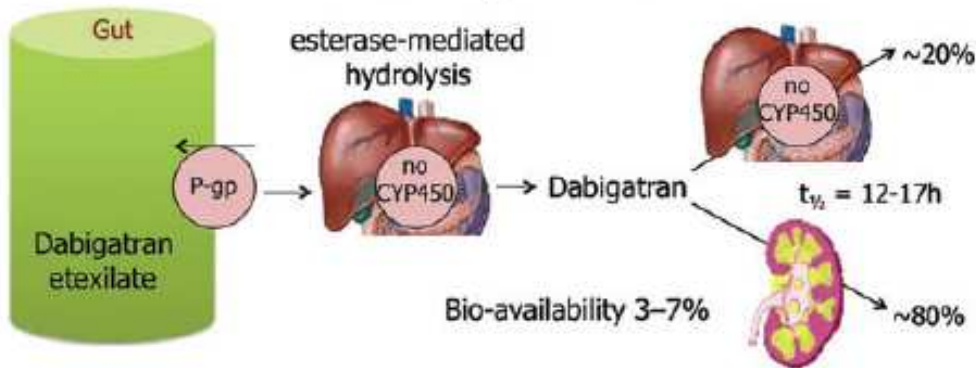


Pharmacocinétique des AOD

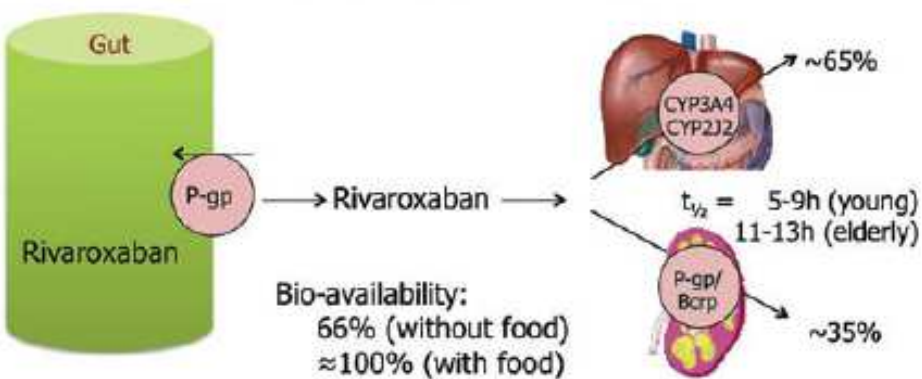
	Cible	Dose (mg)	Tmax (h)	Voie d'élimination et de métabolisme	T 1/2 élimination (h) ^a	dialysable
Dabigatran (Pradaxa [®])	Anti-IIa	110/150 bid	2	Fécal 20 % Rénal 80 %	14-17	Oui
Rivaroxaban (Xarelto [®])	Anti-Xa	20 od	2-4	Fécal 65 % Rénal 33 %	7-13	Non
Apixaban (Eliquis [®])	Anti-Xa	5/2,5 bid	3-4	Fécal 75 % Rénal 25 %	8-15	Non
Edoxaban	Anti-Xa	30/60 od	1-2	Principalement rénal	8-10	?

Sié *Ann Fr Anesth Réanim* 2011

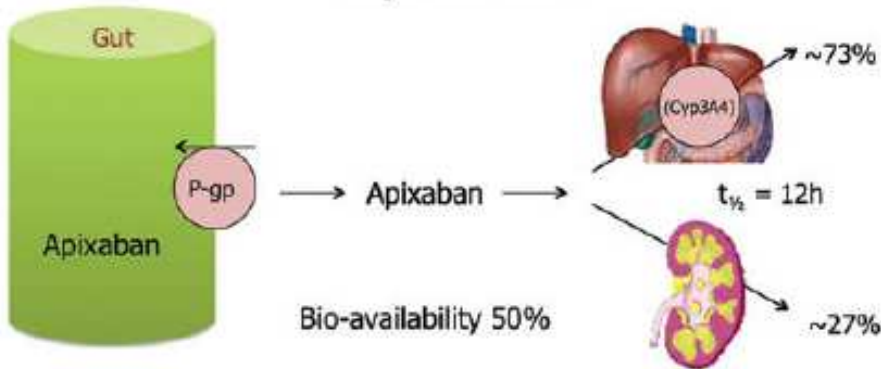
Dabigatran



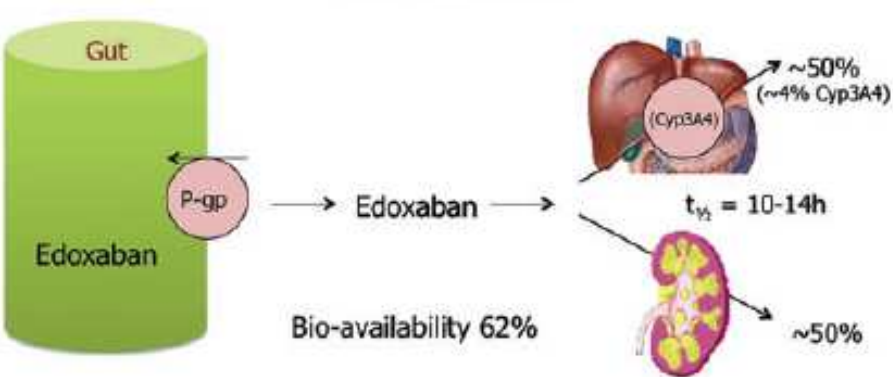
Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban



Interactions médicamenteuses (1)

Table 3 Effect of drug–drug interactions and clinical factors on NOAC plasma levels ('area under the curve')

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) ¹¹
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% ^{5nPC}	No PK data ^a	+40% ^{132–134}	Minor effect ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{5nPC}	No effect ¹³⁵	No effect	No effect ^{5nPC}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ^{5nPC}	+40% ¹³⁶	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 × 75 mg qd; CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% ^a	Moderate effect, should be avoided
Quinidine	P-gp competition	+53% ^{5nPC}	No data yet	+77% ¹³⁷ (no dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12 to 180% ^{5nPC} (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) ^{137,142} (no dose reduction required by label)	No effect
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	No relevant interaction	No data yet	No effect	No effect
Ticagrelor	P-gp competition	+25% ^{5nPC} (give loading dose 2h after dabigatran) ^d	No data	No data	No data
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	Moderate P-gp competition and strong CYP3A4 inhibition	+15 to 20%	+60% AUC; +30% C _{max}	+90% ^{5nPC}	+34% (Erythromycin)/ +54% (Clarithromycin) ^{5nPC} 129
Rifampicin	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers	Minus 66% ^{5nPC}	Minus 54% ¹³⁸	Minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50% ^{5nPC}
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase ^{5nPC}	No data yet	Up to +153% ¹³⁹

Interactions médicamenteuses (2)

Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) ^{SmPC}
Itraconazole; Ketoconazole; Voriconazole	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140 to 150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	+100% ¹⁴⁸	+87 to 95% ¹³² (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% ^{SmPC}
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition	SmPC	SmPC		SmPC
Others					
Naproxen	P-gp competition; pharmacodynamically increased bleeding time	No data yet	+55% ¹³⁹	No effect	No data yet
H2B; PPI; Al-mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12–30%	No effect	No effect ^{SmPC}	No effect ¹⁴⁰
St. John's wort	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers				
Other factors					
Age ≥80 years	Potential for Increased plasma levels		b	c	
Age ≥75 years	Potential for Increased plasma levels			c	
Weight ≤60 kg	Potential for Increased plasma levels		b	b	
Renal function	Increased plasma level	See Figure 4			
Other increased bleeding risk		- Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants - History of GI bleeding - Recent surgery on critical organ (brain; eye) - Frailty/falls risk - St.p bleeding or predisposition (anaemia, thrombocytopenia)			

Interactions médicamenteuses (3)

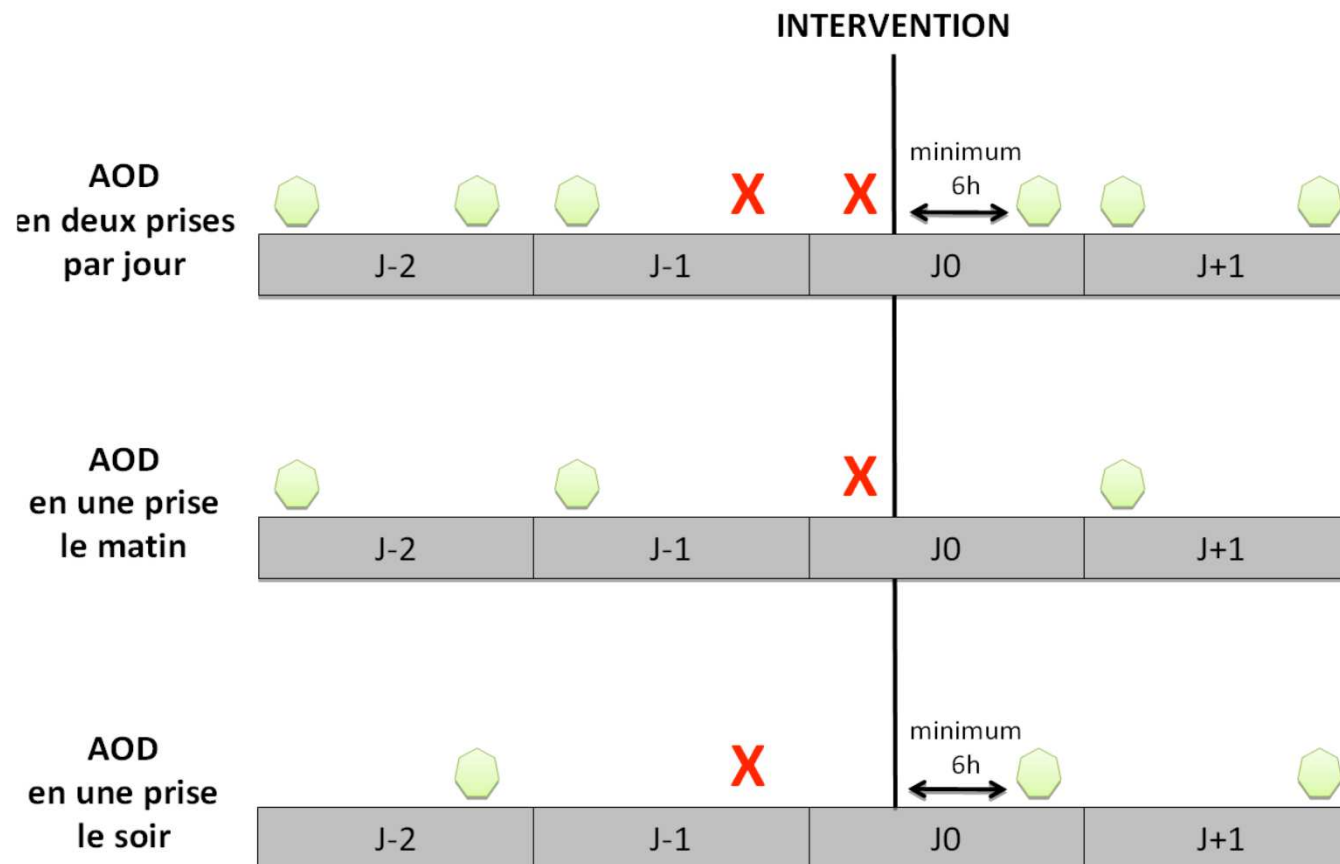
Table 2. Cancer-therapy-specific inhibitors and inducers of CYP3A4 and P-glycoprotein

Cancer-related therapies	Cytochrome p450 CYP3A4	P-glycoprotein
Anthracyclines		
Doxorubicin	↓	↑
Idarubicin	↓	
Antimycotic agents		
Vinblastine	↓	↑
Vincristine	↓	
Vinorelbine	↓	
Paclitaxel	↑	
Topoisomerase inhibitors		
Topotecan	↓	
Etoposide	↓	↑
Alkylating agents		
Cyclophosphamide	↓	
Ifosfamide	↓	
Lomustine	↓	
Tyrosine kinase inhibitors		
Afatinib		↓
Alectinib		↓
Ceritinib	↓	
Crizotinib	↓	↓
Dasatinib	↓	
Ibrutinib		↓
Idelalisib	↓	↓
Imatinib	↓	↓
Lapatinib	↓	↓
Nilotinib	↓	↓
Osimertinib	↓	
Vemurafenib	↑	↓
Lenvatinib	↑	↑
Sunitinib		↓
Vandetanib		↓
Immune-modulating agents		
Cyclosporine	↓	↓
Sirolimus	↓	
Temsirolimus	↓	
Tacrolimus	↓	↓
Methylprednisolone	↑	
Dexamethasone	↑	↑
Hormonal agents		
Tamoxifen	↓	↓
Anastrozole	↓	
Bicalutamide	↓	
Enzalutamide	↑	↓
Abiraterone	↓	↓
Mitotane	↑	

Cancer-related therapies	Cytochrome p450 CYP3A4	P-glycoprotein
Supportive care		
Aprepitant	↑↓	
Fosaprepitant	↑↓	
Fentanyl	↓	
Methadone	↓	
Acetaminophen	↓	
Other		
Bortezomib	↓	
Bexarotene	↑	
Venetoclax		↓

- Limiter les relais préopératoires
- Réduire la durée d'arrêt préopératoire
- Tenir compte des caractéristiques pharmacologiques: dabigatran *versus* -xabans
- Préciser le place des mesures de concentration plasmatique
- Risque hémorragique “faible” *versus* “mineur” et “majeur”

Procédures à faible risque hémorragique



Gestion périopératoire en fonction du risque hémorragique

		Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockroft ≥ 30 ml/min	dernière prise J-3	
		dabigatran	Cockroft ≥ 50 ml/min	dernière prise J-4	
			Cockroft 30-49 ml/min	dernière prise J-5	
Neurochirurgie, anesthésie neuraxiale: dernière prise à J-5 pour toutes les molécules. Si doute, dosage. Phase aiguë d'un évènement thrombo-embolique veineux (1 ^{er} mois), avec posologie d'AOD plus élevée et chirurgie non différable: équipe pluridisciplinaire pour discuter des délais d'arrêt, des dosages...					
	heures après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)			

J0=jour du geste

Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study

Anne Godier^{1,2*}, Anne-Sophie Dincq³, Anne-Céline Martin^{2,4}, Adrian Radu⁵, Isabelle Leblanc⁶, Marion Antona⁷, Marc Vasse^{8,9}, Jean-Louis Golmard¹⁰, François Mullier¹¹, and Isabelle Guoin-Thibault^{2,12,13}

422 patients adultes traités par AOD (55% R, 31% D, 14% A)
Dosage juste avant la procédure, entre juin 2013 et décembre 2015
Résultats selon le délai d'arrêt
Meilleure spécificité: 54h

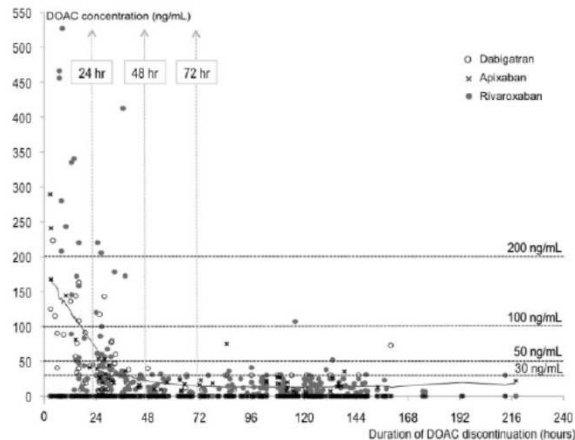


Figure 1 Fit plot of DOAC concentrations measured at the time of invasive procedure according to the duration of DOAC discontinuation. DOAC, direct oral anticoagulant.

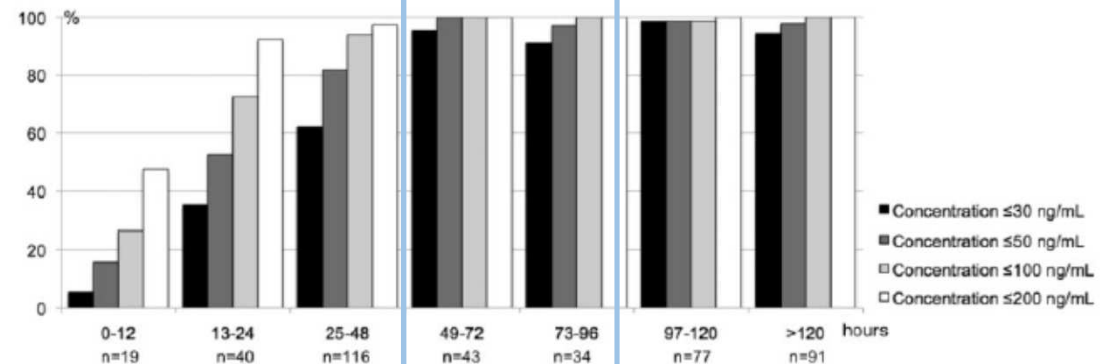
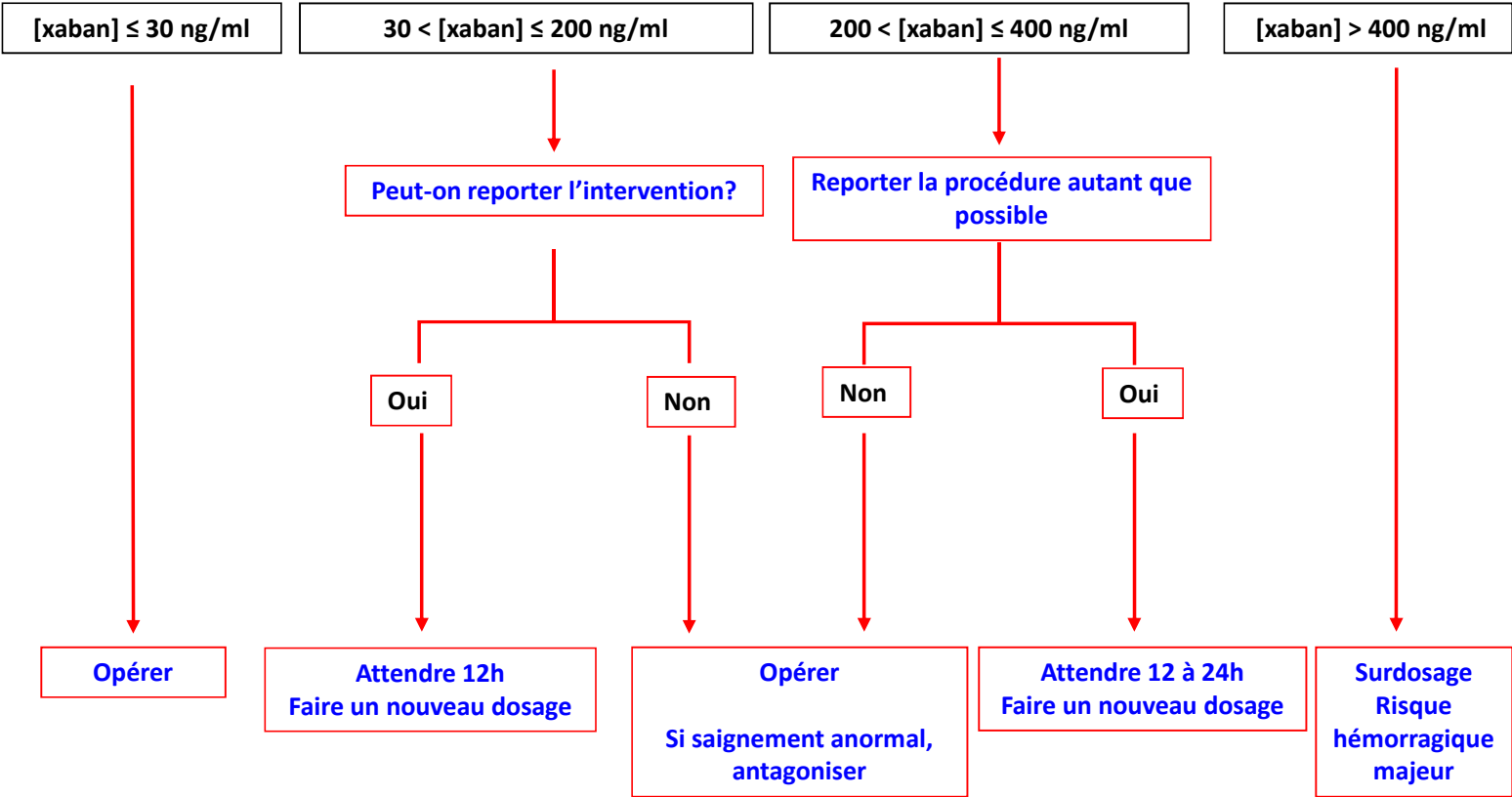


Figure 2 Proportion of patients with DOAC concentrations below various threshold values (30; 50; 100, and 200 ng/mL) at the time of the invasive procedure according to the duration of DOAC discontinuation. *n*, the number of patients with measured concentrations by duration of DOAC discontinuation. Each patient had a single blood sample taken in the operating room just before the beginning of the invasive procedure.



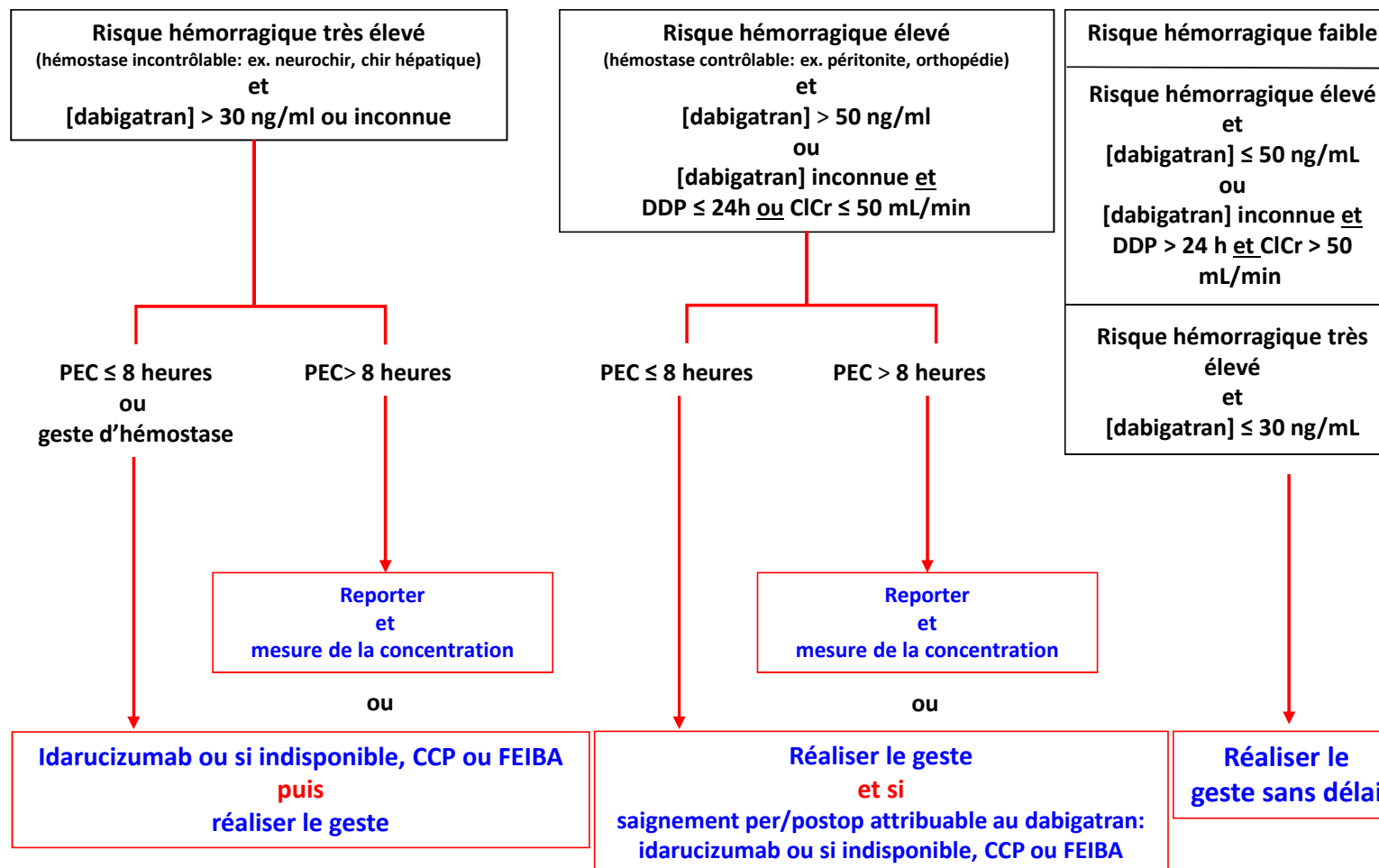
Geste invasif urgent chez un patient traité par -xaban

Toujours réaliser un dosage du -xaban



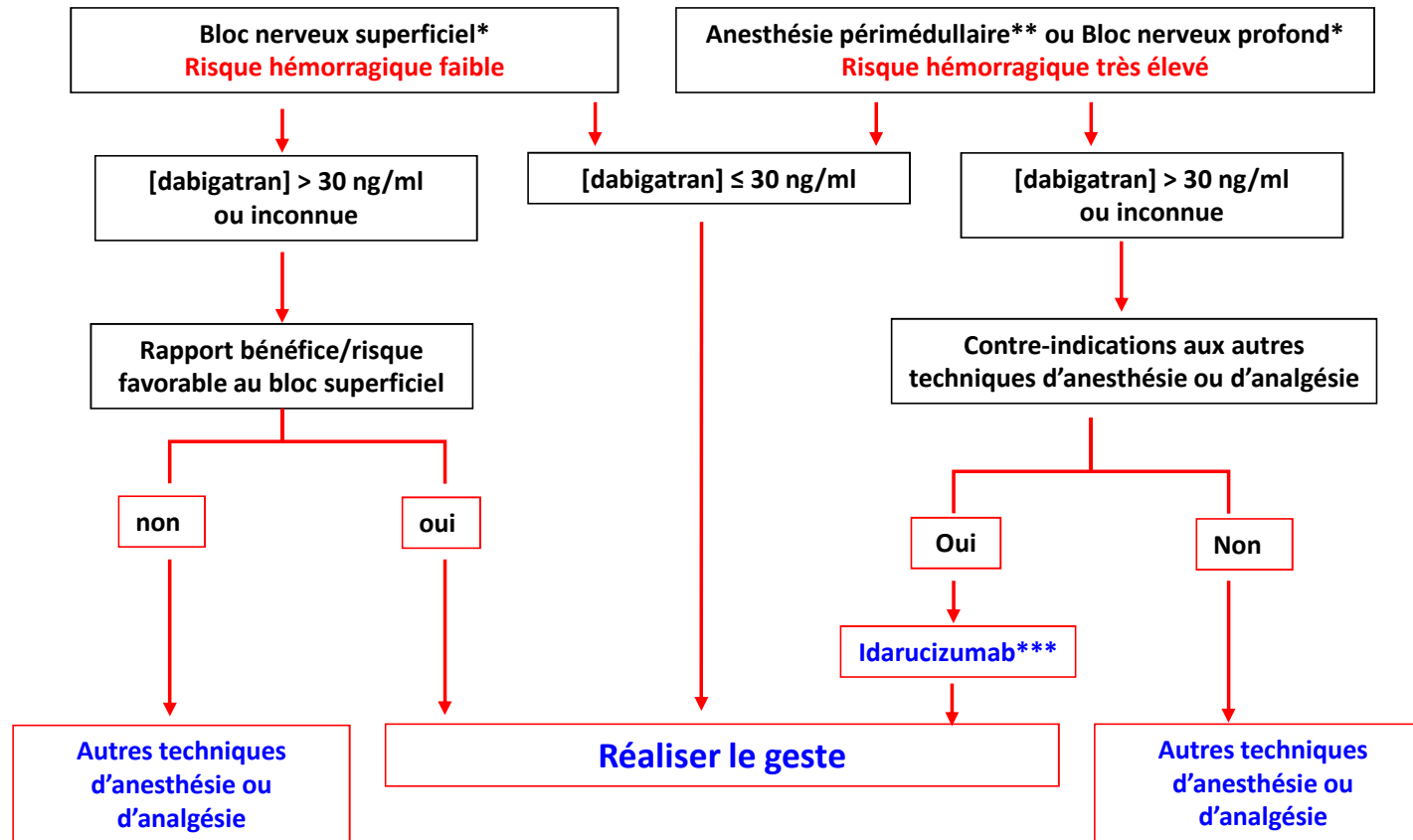
Antagonisation: CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg

Geste invasif urgent chez un patient traité par dabigatran



(DDP: délai de dernière prise; ClCr: clairance de la créatinine, Cockcroft et Gault)

Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran



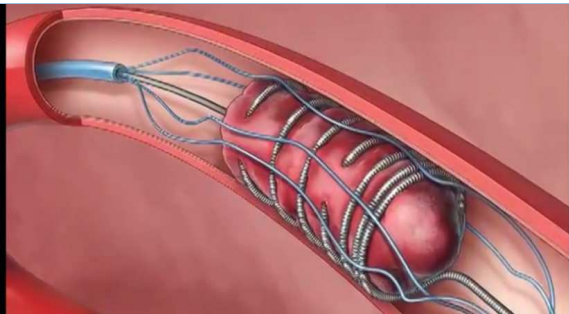
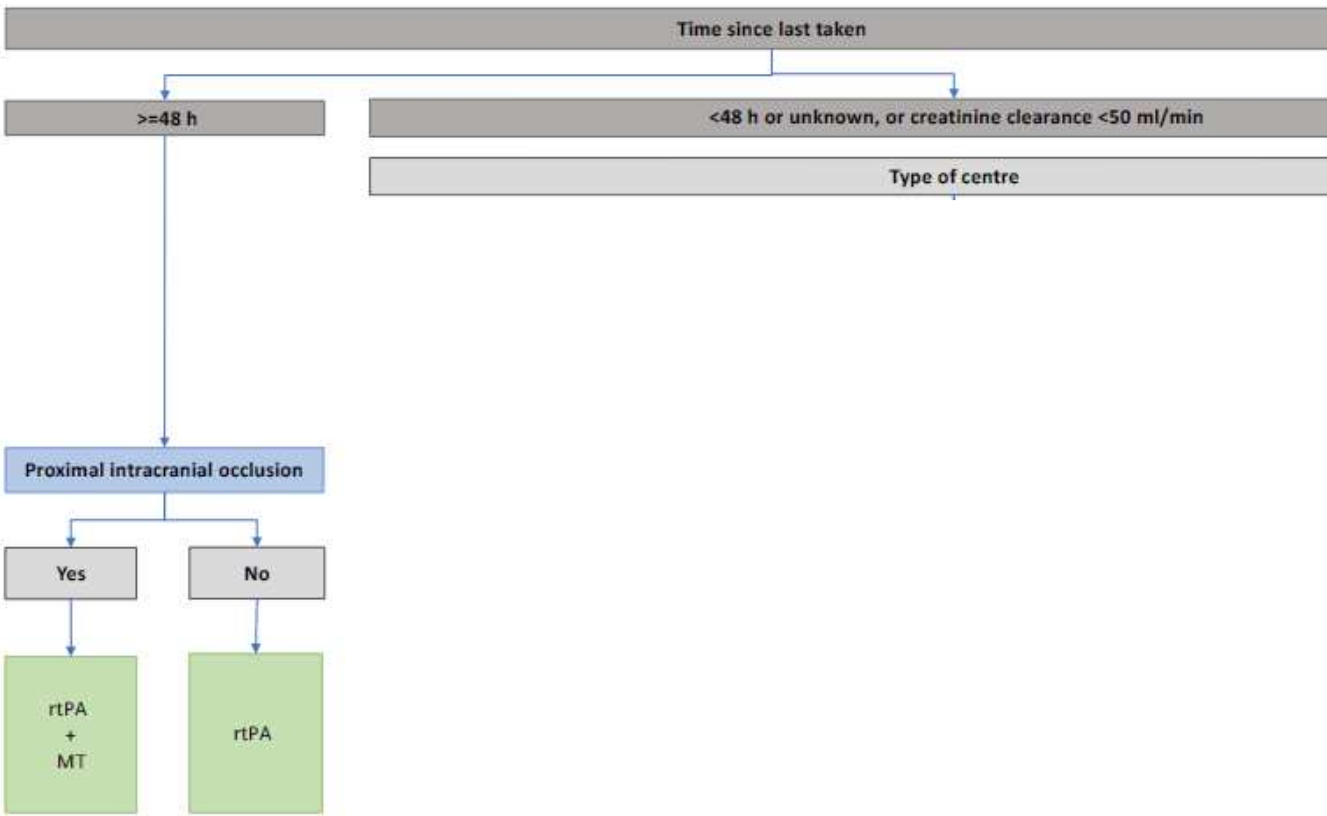
* les blocs nerveux périphériques doivent être réalisés par un opérateur expérimenté et par une technique d'échoguidage. La mise en place d'un cathéter périnerveux ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.

** les anesthésies périmédullaires doivent être réalisées par un opérateur expérimenté. La mise en place d'un cathéter péridural ne doit pas compromettre la reprise postopératoire des anticoagulants. Son retrait doit être réalisé dans des conditions hémostatiques optimales.

*** les CCP, activés ou non, n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Ils ne peuvent pas être recommandés pour permettre la réalisation de l'ALR.

Conc: concentration plasmatique

AVC ischémique sous AOD: thrombolyse et/ou thrombectomie?



AD = idarucizumab (only for patients on dabigatran)

Seuil AOD<50 ng/ml

*MT, only feasible after transfer to CSC

Figure 1 Decision algorithm for recanalization in a cerebral infarction patient on a direct oral anticoagulant. In the case of idarucizumab use, it is important to proceed to intravenous thrombolysis immediately after antidote administration to prevent sudden anticoagulation correction from leading to prolonged thrombosis in the patient who has just experienced a thrombotic event. AD, antidote (to date, only idarucizumab is available); rtPA-intravenous thrombolysis (IV rtPA); MT, mechanical thrombectomy; creatinine clearance, Cockcroft formula. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com].



Classement des hémorragies (HAS/GEHT 2008)



Hémorragie grave, ou potentiellement grave : au moins un des critères suivants:

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : - PAS < 90 mmHg
 - ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle
 - ou PAM < 65 mmHg
 - ou tout signe de choc
- Nécessité d'1 geste hémostatique urgent: chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- Nécessité de transfusion de culots globulaires
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel:
 - hémorragie intracrânienne et intraspinale
 - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire
 - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde
 - hématome musculaire profond, syndrome de loge...
- Hémorragie digestive aiguë
- Hémarthrose

Hémorragie non grave : aucun de ces critères

Hémorragie chez un patient traité par AOD

- Dosage de la créatinine et de l'AOD
- Geste hémostatique *chirurgie, endoscopie, embolisation, compression*
- Traitement symptomatique

Hémorragie dans un organe critique
(cerveau, moelle épinière, œil)
ou choc hémorragique

Réversion immédiate sans attendre le résultat du dosage

Autre hémorragie grave
selon la définition HAS 2008

Geste hémostatique efficace: pas de réversion

Saignement persistant et [AOD] ≤50 ng/mL : pas de réversion

Saignement persistant et [AOD] >50 ng/mL : réversion

Hémorragie non grave

Traitement étiologique – pas de réversion

Rechercher une contre-indication aux AOD
(dont CI créat ≤30 ml/min ou interactions médicamenteuses)
Discuter : saut d'une prise, réévaluation du traitement

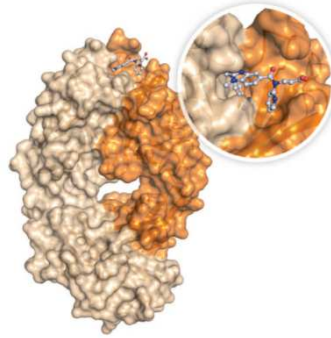
- Si un dosage n'est pas possible, une dernière prise <24h ou une clairance de la créatinine ≤50 mL/min suggère [AOD] >50 ng/mL .
- [AOD] signifie concentration en AOD
- * Selon la disponibilité
- Pas de donnée disponible sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou FEIBA chez ces patients

Moyens de réversion des AOD

Dabigatran	Idarucizumab 5 g (2 x 2,5 g en 15 min)
	Si pas d'idarucizumab : CCP 50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg *
Apixaban Rivaroxaban	- CCP 50 UI/kg * - ou FEIBA 30-50 UI/kg *

Discuter le charbon activé si prise <6h

L'idarucizumab (Praxbind®)



- Fragment d'anticorps monoclonal murin humanisé et purifié
- Lie de manière irréversible le dabigatran libre et lié à la thrombine
- Affinité 300 fois plus forte que l'affinité du dabigatran pour la thrombine
- Le complexe est éliminé par le rein
- Demi-vie d'élimination 45 min
- Posologie: 2 injections de 2,5 g en 15 min
- Seulement une étude clinique humaine
 - Etude RE-VERSE AD. Pollack *N Engl J Med* 2015

Ongoing redistribution of dabigatran necessitates repetitive application of idarucizumab

I. Hegemann*, C. Ganter, C. C. Widmer, M. Becker, D. Müller and D. R. Spahn

Dabigatran activity and concentration

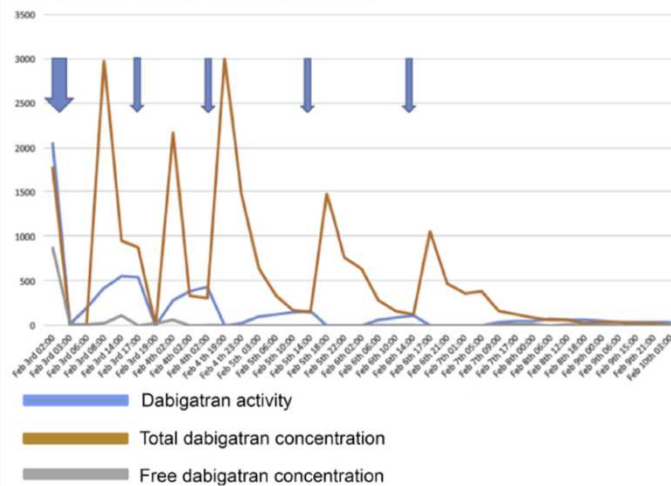
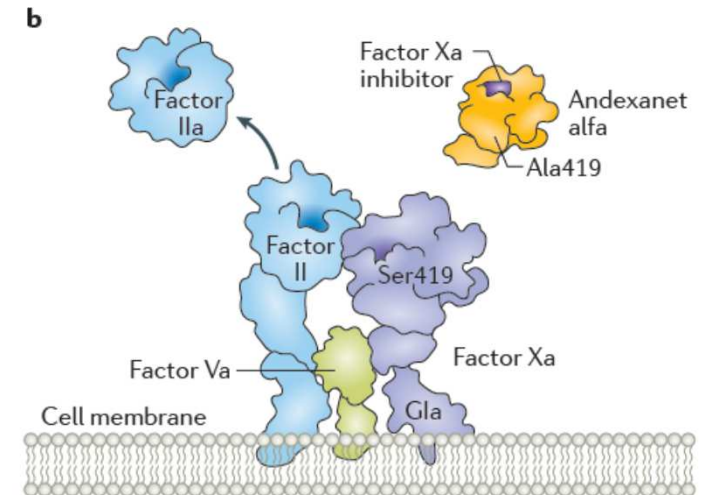


Fig 1. Dabigatran activity and concentration (all ng ml^{-3}) over time. Dabigatran activity (blue line) is influenced by doses of 5 g idarucizumab (thick arrow) and 2.5 g (thin arrow) i.v.; total dabigatran concentration (orange line) increases, reflecting redistribution of dabigatran from the extravascular compartment while free dabigatran (grey line) concentration parallels activity.

- Femme de 84 ans, 70 kg, 1m65, dabigatran 110 mg x2/j
- Rectorragies -> arrêt du dabigatran
- 2 jours après admission aux urgences pour hémorragie digestive basse persistante
 - Hb 9,1 g/dL, INR>9,5, aPTT 139 s, Fg <0,5 g/L, activité anti-facteur II 2044 ng/mL
- 5g d'idarucizumab -> activité <3 ng/mL
- 4h après, rebond d'activité à 551 ng/mL, nouveau saignement et déglobulisation à 6 g/dL...

L'andexanet alfa: antidote des -xabans



Levy Nat Rev Cardiol 2018

- Leurre des anti-Xa
- Forme tronquée du facteur Xa recombinante
 - site catalytique inactif
 - délétion du domaine Gla, empêchant ainsi la liaison FX-FV et la formation de la prothrombinase
- Forte affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa et pour le complexe héparine-AT, HBPM-AT et fondaparinux-AT

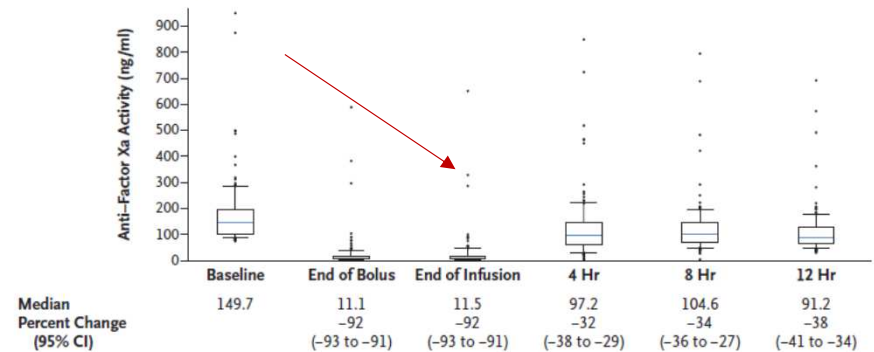
ORIGINAL ARTICLE

Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

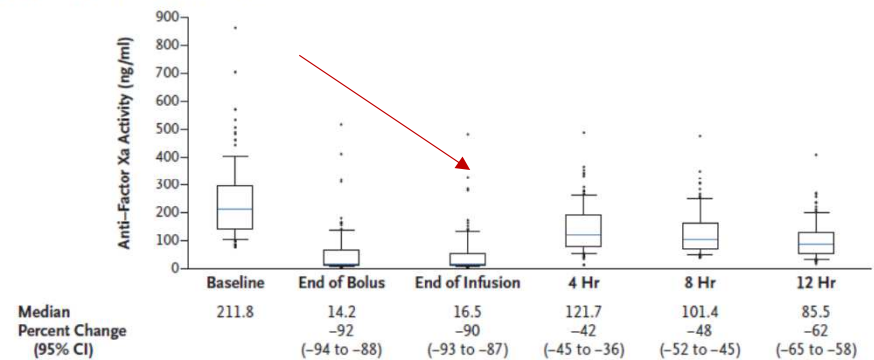
Connolly *NEJM* 2019; 380: 1326-35

- 352 patients avec une hémorragie aiguë sévère dans les 18h suivant la prise d'un anti-Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, enoxaparine)
- Bolus d'andexanet en 15 min puis dose d'entretien sur 2 heures
 - Délai >7h ou apixaban: 400 mg puis 480 mg
 - Délai ≤7h: 800 mg puis 960 mg
- Efficacité hémostatique jugée excellente ou bonne dans 85% des cas d'hémorragie digestive et 80% des cas d'HIC

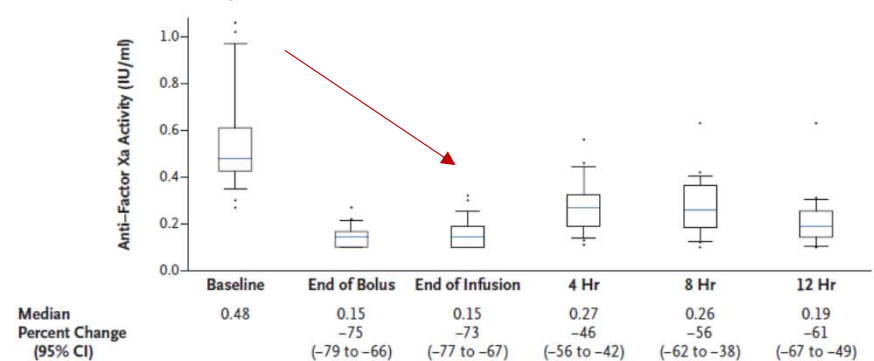
A Patients Who Received Apixaban



B Patients Who Received Rivaroxaban



C Patients Who Received Enoxaparin



Conclusion

- En chirurgie programmée
 - Gestion selon le risque hémorragique de la procédure
 - Pas de place pour les relais sauf situation très particulière
 - Pas de place pour les dosages, sauf doute
- En situation d'urgence
 - Intervention urgente: dosage de l'AOD, clairance de la créatinine
 - Hémorragie: évaluer la sévérité de l'hémorragie, antagonisation possible
- Ne pas négliger la reprise des anti-coagulants chez ces patients à risque
- Evolutions à venir
 - Place de l'antidote des anti-Xa en urgence et en situation programmée
 - Essai randomisé contrôlé en cours d'inclusion pour les hémorragies intracrâniennes: NCT03661528 (*andexanet alfa versus usual care*)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ TĀNAN FALEMINDERIT! DZIĘKUJĘ
GRAZIE ありがとう HVALA GRACIAS DANKE TACK
PALDIES ʼNA GODE ASANTE
ДЗЯКУЮ
ACIU TACK
THANK YOU DANK U WEL धन्यवाद
СПАСИБО 谢谢 OBRIGADO KIITOS
DANKON TESEKKUR EDERIM diolch

MERCI

شكرا لك
DIAKUIU